Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

PHARMAKOKINETIK VON LIDOCAIN NACH ORALER UND INTRAVENÖSER APPLIKATION BEI PATIENTEN EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Eberhard May
aus Essen

Würzburg, den 1. Februar 1981

1982

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

PHARMAKOKINETIK VON LIDOCAIN NACH ORALER UND INTRAVENÖSER APPLIKATION BEI PATIENTEN EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Eberhard May
aus Essen

Würzburg, den 1. Februar 1981

Referent:	Professor Dr. med. E. Richter
Korreferent:	Professor Dr. med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 17.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. ABKÜRZUNGEN	4
III. MATERIAL	6
IV. METHODIK	8
1. Durchführung der Blutentnahme	8
2. Extraktion von Lidocain aus Plasma	9
3. Gaschromatographische Bedingungen	9
4. Berechnung der pharmakokinetischen Kenngrößen	10
5. Statistische Berechnungen	13
V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	14
1. Patientengut	14
2. Pharmakokinetische Daten	22
3. Vergleich und Wertung der vorliegenden Ergebnisse mit Daten aus der Literatur	35
VI. ZUSAMMENFASSUNG	41
VII. LITERATUR	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0075

I. EINLEITUNG

Lidocain ist eines der am häufigsten zur Anwendung kommenden Antiarrhythmika aus der Gruppe der Lokalanästhetika. Wesentliches Indikationsgebiet im internistischen Bereich sind ventrikuläre Rhythmusstörungen. Lidocain wirkt depressiv sowohl auf die diastolische Depolarisation als auch auf die Automatizität der Purkinje-Fasern. Die Überleitunsgeschwindigkeit bleibt unverändert bzw. nimmt ab, die effektive Refraktär-Periode ist verkürzt.

Lidocain wird in der Leber abgebaut (Abb. 1) und ist wegen seines ausgeprägten hepatischen "first pass" Effektes bekannt. Ca. 70% (11) der verabreichten Dosis werden bei der ersten Passage durch die gesunde menschliche Leber metabolisiert. Die Elimination von Lidocain ist in der Leber zum einen von der Leberdurchblutung und zum anderen von der Enzymaktivität abhängig (7, 19, 21). Daher wird die Metabolisierung von Lidocain verändert sowohl durch Medikamente (z.B. Propranolol), die u.a. die Leberdurchblutung verringern, als auch durch Krankheiten, die den Blutfluß in der Leber mindern oder die Enzymaktivität beeinflussen (20). Ähnliche Erscheinungen treten z.B. beim akuten Myokard-Infarkt mit Herzminutenvolumenerniedrigung, im kardiogenen Schock und bei chronischen Lebererkrankungen auf (20).

Im therapeutischen Blutspiegelbereich (1 bis 5 mg/l) sind praktisch keine Nebenwirkungen bekannt; über 9 mg/l, in seltenen Fällen auch schon bei Blutspie-

geln zwischen 4 und 6 mg/l (6) kommt er zu Blutdruckabfall, Überleitungsstörungen und zu zentralnervösen Störungen wir Schläfrigkeit, Parästhesien, Muskelzittern, Desorientiertheit, Doppeltsehen, Euphorie und schließlich Bewußtseinsverlust bzw. tonisch-klonischen Krämpfen und Atemstillstand (8).

Der Hauptmetabolit von Lidocain ist Monoethylglycinxylidid (MEGX), das die gleich starke Wirksamkeit besitzt wie Lidocain selbst und ebenfalls in der Leber abgebaut wird. Unter einer Dauerinfusion von Lidocain kann MEGX kumulieren, so daß es trotz therapeutischer Lidocain-Spiegel möglicherweise zur Intoxikation kommt. Ein weiterer Metabolit ist Glycinxylidid (GX), das ein Viertel der Wirksamkeit von Lidocain besitzt. GX wird zu gleichen Teilen durch den Abbau in der Leber und durch Ausscheidung über die Nieren aus dem menschlichen Körper eliminiert. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheinen jedoch eine normale Toleranz für Lidocain-Infusionen zu besitzen, jedenfalls wurden Veränderungen nach Bolus-Applikation in der systemischen Pharmakokinetik bezüglich Clearance und Konzentration bisher nicht beobachtet (3).

Da die Bioverfügbarkeit von Lidocain nach oraler Applikation zu gering ist bzw. beim Lebergesunden nur schwierig konstante Blutspiegel aufzubauen sind, wird Lidocain ausschließlich parenteral gegeben. Dies erfolgt normalerweise in Kombination von initialer intravenöser Bolus-Injektion und anschließender Dauerinfusion.

Die Pharmakokinetik von Lidocain war bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen sowohl mit gesunden

Probanden unter experimentellen Bedingungen als auch bei ausgewählten Patienten und zwar meistens nach Bolus-Injektionen oder Kurzinfusionen einer niedrigen Dosis (2, 14, 15). Man hat gefunden, daß es unter einer Dauerinfusion von 2 g Lidocain/24 h zu toxischen Serumkonzentrationen kommen kann (5).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Pharmakokinetik von Lidocain bei Patienten untersucht, die dieses Medikament routinemäßig während eines Aufenthalts auf einer medizinischen Intensivstation erhielten. Untersucht werden sollte der Einfluß von renalen und/oder hepatischen Funktionsstörungen, die entweder präexistent waren oder während des stationären Aufenthaltes auftraten. Dies geschah im Hinblick auf Veränderungen der Pharmakokinetik von Lidocain und MEGX. 24 h nach Absetzen der intravenösen Lidocain-Infusion wurde die orale Clearance dieses Medikamentes nach Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg mit der Absicht untersucht, Informationen über die intrinsic-Clearance der Leber zu erhalten, deren Größe unabhängig von der Leberdurchblutung ist und die unmittelbar Aufschluß gibt über die Enzymaktivität in der Leber.

In früheren Untersuchungen zeigte sich bei oraler Verabreichung von Lidocain an Patienten mit Leberzirrhose und portocavalem Shunt eine deutlich erhöhte Bioverfügbarkeit dieser "high clearance substance". Dies ist auch für andere "high clearance substances" charakteristisch und weist auf einen aufgehobenen "first pass" Effekt in der Leber hin (9, 17). Änderungen der Pharmakokinetik werden auch schon bei geringgradiger Leberstörung deutlich, was an Ratten mit experimentellem Leberschaden gezeigt werden konnte (10).

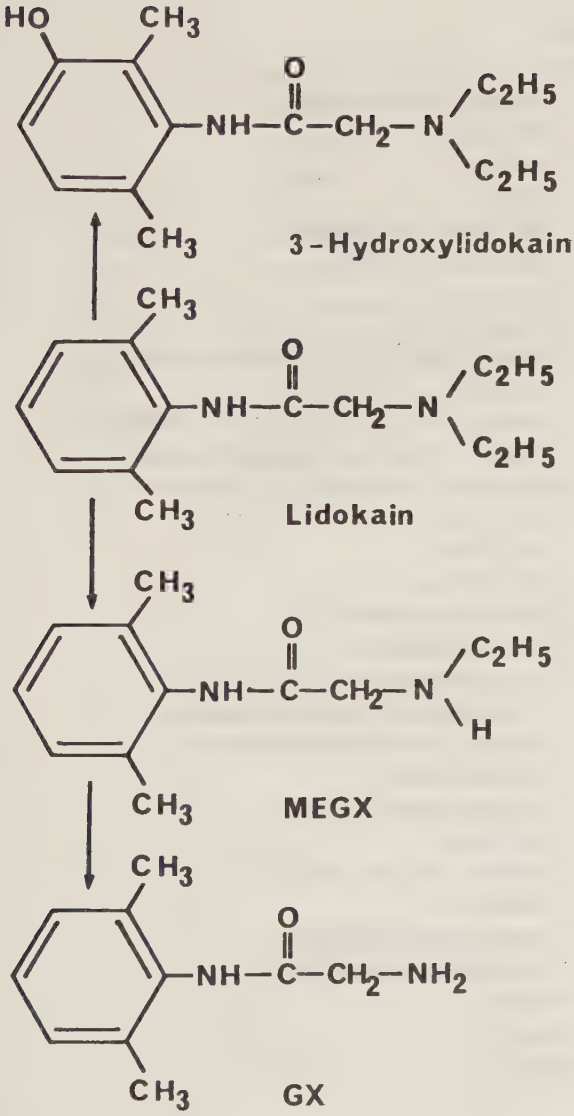

Abbildung 1: Mögliche Abbauwege von Lidocain beim Menschen

II. ABKÜRZUNGEN

a_1	Eliminationskonstante
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Alb.	Albumin
a.P.	alkalische Phosphatase
AUC	area under curve
Bili	Bilirubin
BUN	Harnstoff-N
C_{max}	maximal erreichte Plasmakonzentration
Ca	Karzinom
$Cl_{i.v.}$	Clearance nach intravenöser Infusion
Cl_{oral}	Clearance nach oraler Applikation
$D_{i.v.}$	Dosis nach intravenöser Infusion
D_{oral}	Dosis nach oraler Applikation
dest.	destiliert
E	Extraktionsrate
EKG	Elektrokardiogramm
F	Bioverfügbarkeit
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GX	Glycinxylidid
I.E.	internationale Einheit
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
Kreat.	Kreatinin
ln	logarithmus naturalis
MEGX	Monoethylglycinxylidid
min.	Minute
or.	oral
Pat.	Patient

Q	Leberdurchblutung
rez.	rezidivierend
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
sec.	Sekunde
synth.	synthetisch
syst.	systemisch
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
t_{max}	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
Upm	Umdrehungen pro Minute
$V_{d\ area}$	Verteilungsvolumen
Z. n.	Zustand nach
♀	weiblich
♂	männlich

III. MATERIAL

Substanzen

Äthanol	Fa. Carl Roth KG, Karlsruhe
Ammoniak-Lösung p.A. min. 25% (0,91)	Fa. E. Merck AG, Darmstadt
Ampuwa	Fresenius, Bad Homburg
Chloroform p.A.	Fa. E. Merck,AG, Darmstadt
Dolantin(R)	Fa. Hoechst AG, Frankfurt/Main
MEGX	frdl. Geschenk der Fa. Astra
Xylocain(R)	Astra Chemicals GmbH, Wedel/ Holstein

Geräte

Gaschromatograph	HP 5711 A, Fa. Hewlett-Packard
Detektor	N-P-FID HP 18789 A
Automationssystem	HP 3385 A
Kapillarsäule	12 m SCOT-OV 17.I.D. 0,5 mm WGA Griesheim/Hessen
Verdampfungsgerät	Daglef Batz KG, Chemische und technische Spezialgeräte, Wankendorf
Zentrifugen	Tischzentrifuge Typ U I 2 und MINIFUGE, temperaturstabilisierte Zentrifuge, beide von Heraeus Christ GmbH, Osterode
	Hettich Rotanda S Andreas Hettich, Tuttlingen

statistische Berechnungen	programmierbarer Rechner Hewlett-Packard Mod. HP 9815 A

Die Werte für Kreatinin und BUN wurden routinemäßig im Zentrallabor im Rahmen einer Blockanalyse ermittelt.

Gerät: SMA 12/60 Autoanalyzer, Fa. Technicon/Bad Vilben.

Die Werte für GOT, GPT, γ-GT, alkalische Phosphatase und Bilirubin wurden routinemäßig im Zentrallabor ermittelt.

Gerät: Gilford-System 3 500 Computer directed analyse, Fa. Gilford Instrument GmbH, Düsseldorf.

Cito-Analysen lieferte für alle Laborwerte folgendes Gerät: ACA (Automatic Clinical Analyzer), Fa Dupont Instruments, Genf.

IV. METHODIK

1. Durchführung der Blutentnahme

In einem Zeitraum von 11 Monaten wurden 29 Patienten - 22 Männer und 7 Frauen - untersucht. Sie waren zwischen 30 und 77 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre. Alle Patienten waren jeweils kurz vor Beginn der Untersuchung wegen eines akuten Krankheitszustandes auf die medizinische Intensivstation verlegt worden und erhielten Lidocain entweder zur Prophylaxe oder zur Therapie ventrikulärer Extrasystolen. Alle Patienten erhielten Lidocain in einer Dosis von 2 g/ 24 h; sie bekamen in dieser Zeit außerdem eine andere - bei den jeweiligen Krankheitsbildern übliche - Medikation, die über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten wurde.

Wurde bei einem Patienten eine i.v.-Medikation von Lidocain aus therapeutischen Gründen angeordnet, so wurde vor Infusionsbeginn 10 ml Blut zur 0-Wert-Bestimmung entnommen. Anschließend wurde mit der Infusion begonnen. Es wurde dann stündlich über 8 Stunden 5 ml venöses Blut aus einer Vene entnommen. Sofern es der gesundheitliche Zustand des Patienten erlaubte, d.h. keine Extrasystolen auftraten und stabile Kreislaufverhältnisse vorlagen, wurde nach 8 Stunden die Lidocain-Infusion gestoppt, anschließend wurden für weitere 4 Stunden stündlich Blutproben entnommen. Die Blutproben wurden bis zum Ende des Entnahmezeitraums im Kühlschrank gesammelt, ehe sie weiter verarbeitet wurden.

Mindestens 24 Stunden danach erhielten 23 der 29 Patienten eine orale Einzeldosis von 200 mg Lidocain,

die mit 100 ml Wasser verdünnt wurde. Anschließend wurde eine Nahrungskarenz von einer Stunde eingehalten. Es wurden dann stündlich über einen Zeitraum von 12 Stunden Blutproben entnommen und bis zum Ende des Entnahmezeitraums im Kühlschrank aufbewahrt. Anschließend wurden die Proben für 10 min. bei ca. 5 000 Upm zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

2. Extraktion von Lidocain aus Plasma

Zu einer Mischung aus 1 ml Plasma und 0,5 ml 25%iger NH_4OH in dest. H_2O (pH = 9,5; pH-kontrolliert) werden 2 µg Dolantin HCI$^{(R)}$ in 50 µl dest. H_2O als interner Standard gegeben.
Nach dem Homogenisieren wird zweimal 10 sec. mit 5 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im N_2-Strom bei 40°C eingedampft und der Rückstand in 200 µl abs. Ethanol aufgenommen. 2 µl dieser ethanolischen Lösung werden unmittelbar danach in den Gaschromatographen injiziert.

3. Gaschromatographische Bedingungen

Gaschromatograph:	HP 5711 A (Fa. Hewlett-Packard)
Detektor:	N-P-FID HP 18789 A
"On column"-Injektion	
Kapillarsäule:	12 m SCOT-OV 17, I.D. 0,5 mm
Temperaturen:	Probeneinlaß: 250°C
	Detektor: 300°C
	Säulentemperaturprogramm: 166-230°C
	Heizrate: 8°/min.

Gase: Trägergas (Helium) 10 ml/min
Detektorgase: synth. Luft 60 ml/min
Wasserstoff 3 ml/min
Hilfsgas am Ende der Säule 20 ml/min

Die quantitative Auswertung der Chromatogramme (Abb.2) erfolgte mit einem Automationssystem HP 3385 A nach Kalibrierung mit synthetischen Eichproben.

4. Berechnung der pharmakokinetischen Kenngrößen

4.1 Die Fläche unter den Plasmakonzentrationskurven ($AUC_{i.v.}$ bzw. AUC_{oral} in $\frac{\mu g \times min}{ml}$) wurde mit Hilfe des HP-Programms "General Utilities and Text Routines Part. No. 09815 - 10001" nach der Trapezregel berechnet.

4.2 Durch Einbeziehung der Größe der verabreichten Gesamtdosis ($D_{i.v.}$, D_{oral} in mg) lassen sich die Clearancewerte folgendermaßen definieren:

$$Cl_{i.v.} = \frac{D_{i.v.}}{AUC_{i.v.}} \frac{ml}{min} = Q \times E \text{ (s.u.)}$$

$$Cl_{oral} = \frac{D_{oral}}{AUC_{oral}} \frac{ml}{min} = \frac{Q \times E}{1 - E} \text{ (s.u.)}$$

4.3 Die Zeit, in der die Hälfte der applizierten Substanzmenge aus dem menschlichen Körper eli-

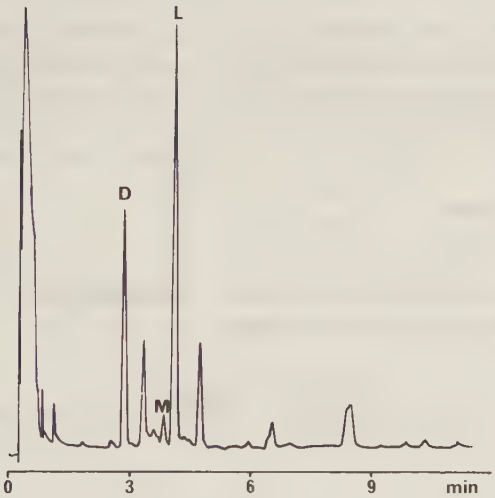

Abbildung 2: Ein typisches Kapillar-Gaschromatogramm eines leber- und nierengesunden Patienten (Pat. Nr. 5), nicht im Schock
D = Dolantin(R) als interner Standard
M = MEGX
L = Lidocain

miniert worden ist, ist durch folgende Gleichung definiert:

$$t_{1/2i.v.} = \frac{\ln 2}{a_1} \text{ in min.} \quad a_1 = \text{Eliminationskonstante}$$

4.4 Das Verteilungsvolumen $V_{d\ area}$ wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$V_{d\ area} = \frac{Cl_{i.v.} \times t_{1/2}}{\ln 2} \text{ in l}$$

4.5 Die Bioverfügbarkeit F eines Pharmakons wird angegeben durch den Quotienten

$$F = \frac{Cl_{i.v.}}{Cl_{oral}} = \frac{AUC_{i.v.} \times D_{oral}}{AUC_{oral} \times D_{i.v.}} \text{ in \% der Dosis}$$

4.6 Die Extraktionsrate E ist definiert als

$$E = 1 - F$$

4.7 Die Leberdurchblutung bei oraler oder intravenöser Lidocain-Gabe wird folgendermaßen berechnet:

$$Q = \frac{Cl_{i.v.}}{E} \quad \text{in } \frac{ml}{min}$$

$$Q = \frac{Cl_{oral} \times (1 - E)}{E} \text{ in } \frac{ml}{min}$$

5. Statistische Berechnungen

Durch Anwendung des HP-Programms "Non Parametric Statistics Vol. 3, Part. No 09815 - 15001" wurden die Signifikanzen nach dem U-Test berechnet, wobei Werte von $p < 0,05$ als ausreichend signifikant betrachtet wurden.

V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Patientengut

Retrospektiv wurde das Patientengut in vier Gruppen aufgeteilt. Die Diagnosen wurden jeweils durch die Anamnese, den klinischen Untersuchungsbefund und die entsprechenden pathologisch veränderten Laborparameter gestellt. Auf invasive Methoden wie z.B. Organpunktion oder ähnliches wurde verzichtet.

a) Gruppe I

Diese Gruppe umfaßt 8 Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion, d.h. alle hatten normale Werte für die Fermente GOT, GPT, Gamma-GT und alkalische Phosphatase, für Bilirubin sowie für Harnstoff-N und Kreatinin. Bei 6 Patienten dieser Gruppe lautete die Diagnose KHK (Patient Nr. 2, 4, 5, 6, 7, 8), in 3 Fällen davon war bereits ein Infarkt abgelaufen. Ein Patient hatte eine Mitralklappenstenose mit Stauungslunge (Patient Nr. 1) und einer (Patient Nr. 3) ein zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom mit Aszites. Das Alter in dieser Gruppe lag zwischen 30 und 68 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 49 Jahren. Von den 8 Patienten bekamen 7 Isosorbitdinitrat, alle standen unter einer low dose-Heparinisierung (15 000 I.E./24 h), 6 Patienten bekamen Pirenzepin zur Ulkus-Prophylaxe, 6 Patienten Adumbran$^{(R)}$, 4 Patienten ein oder mehrere Sekretagoga bzw. Sekretolytika. Während des gesamten Untersuchungszeitraums bestand für alle Patienten Monitorüberwachung. Kein Patient war im Schock, keiner wurde beatmet (Tab. 1).

b) Gruppe II

Gruppe II umfaßt 5 Patienten im Alter zwischen 42 und 76 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 56 Jahren. Alle Patienten der Gruppe II hatten eine gestörte Leberfunktion bei normaler Nierenfunktion, nachgewiesen durch routinemäßig erhobene Laborbefunde. Die Durchschnittswerte lauteten für GOT 34 U/l, für GPT 51 U/l, für die alkalische Phosphatase 186 U/l und für das Bilirubin 6,79 mg/dl. Bei 4 Patienten lautete die Diagnose auf KHK (Patient Nr. 9, 10, 12, 13), jeweils auf dem Boden einer essentiellen Hypertonie (Patient Nr. 9), Hyperlipidämie Typ II a Fredrikson (Patient Nr. 10), kombiniertem Aortenvitium rheumatischer Genese und Herzwandaneurysma (Patient Nr. 13) entstanden. Bei dreien dieser an KHK erkrankten Patienten war bereits ein Infarkt abgelaufen. Ein Patient hatte eine alkoholische Kardiomyopathie. An Begleitmedikation erhielten 2 Patienten Isosorbitdinitrat, 3 Patienten eine low dose-Heparinisierung, 3 Patienten erhielten Pirenzepin sowie H_2-Rezeptorenblocker und Antazida zur Ulkusprophylaxe, 2 Patienten Adumbran$^{(R)}$ und 3 Patienten ein oder mehrere Sekretagoga bzw. Sekretolytika. Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurden die Patienten monitorüberwacht. Kein Patient war im Schock, keiner wurde beatmet (Tab. 2).

c) Gruppe III

Diese Gruppe umfaßt 7 Patienten im Alter zwischen 64 und 77 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 69 Jahren. Alle Patienten der Gruppe III hatten eine pathologisch veränderte Nierenfunktion bei nor-

maler Leberfunktion, nachgewiesen durch routinemäßig erhobene Laborbefunde. Die Durchschnittswerte lauteten für BUN 71,5 mg/dl und für Kreatinin 5,17 mg/dl. Bei 2 Patienten bestand eine KHK (Patient Nr. 15, 18), bei einem Patienten entstanden auf dem Boden einer arteriellen Verschlußerkrankung, Stadium III (Patient Nr. 18), bei einem anderen Patienten auf dem Boden eines Diabetes mellitus kombiniert mit einem Vorderwandinfarkt (Patient Nr. 15). Zwei Patienten hatten eine Sepsis (Patient Nr. 14, 16); zwei Patienten waren im Schock (Patient Nr. 19,20), einmal aufgrund einer hämorrhagischen Pankreatitis (Patient Nr. 19), das andere Mal bei Lungenemphysem und Pneumonie (Patient Nr. 20); ein Patient zeigte bei der stationären Aufnahme stenokardische Beschwerden, die Diagnose lautete: perforierte Appendizitis (Patient Nr. 17). Ein Patient (Patient Nr. 20) wurde beatmet. An Begleitmedikation erhielten 4 Patienten Isosorbitdinitrat, 5 Patienten eine low dose-Heparinisierung, alle Patienten ein oder mehrere Sekretagoga bzw. Sekretolytika, 6 Patienten H_2-Rezeptorenblocker, Pirenzepin oder Antazida zur Ulkusprophylaxe, 5 Patienten Herzglykoside (Tab. 3).

d) Gruppe IV

Gruppe IV umfaßt 9 Patienten im Alter zwischen 35 und 73 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 53 Jahren. Alle Patienten hatten eine pathologisch veränderte Leber- und Nierenfunktion, nachgewiesen durch routinemäßig erhobene Laborbefunde und Anamnese. Die Durchschnittswerte lauteten für GOT 65 U/l, für GPT 51 U/l, für die alkalische Phosphatase 216 U/l, für das Bilirubin 6,3 mg/dl, für

BUN 54 mg/dl und für Kreatinin 3,13 mg/dl. Bei 3 Patienten lautete die Diagnose KHK (Patient Nr. 25, 27, 29); davon zeigten 2 Patienten (Patient Nr. 27, 29) nach 8 Stunden einen Anstieg der CPK und typische EKG-Veränderungen nach bis zu 6 Stunden als Zeichen eines frischen Infarktgeschehens. 4 Patienten waren im Schock (Patient Nr. 21, 22, 23, 28), entstanden auf dem Boden folgender Krankheitsbilder: Ateminsuffizienz bei Viruspneumonie plus Fettleber bei Äthylismus (Patient Nr. 21), Coma hepaticum bei äthylischer Leberzirrhose mit Aszites plus Viruspneumonie (Patient Nr. 23), nekrotischer Schub bei portal dekompensierter Leberzirrhose, Magen-Ca (Patient Nr. 28). In einem Fall lautete die Diagnose Sepsis unklarer Ätiologie (Patient Nr. 24), in einem Fall Perikarditis constrictiva mit Aszites bei Zustand nach Nierentransplantation (Patient Nr. 26). An Begleitmedikation bekamen alle Patienten eine low dose-Heparinisierung, H_2-Rezeptorenblocker, Pirenzepin und/oder Antazida zur Ulkusprophylaxe, Digitalis, ein Breitband-Antibiotikum sowie ein oder mehrere Sekretagoga bzw. Sekretolytika. Alle Patienten wurden während des gesamten Untersuchungszeitraums monitorüberwacht. 4 Patienten wurden beatmet (Patient Nr. 21, 24, 25, 29) (Tab. 4).

Name, Alter, Geschlecht		GOT	GPT	Bili	aP	BUN	Kreat.	Diagnose
1. Adelmann, M. 30 J. ♀	i.v.	8	8	0,6	73	16	0,9	Mitralklappenstenose, Z.n. Kommissurotomie, Stauungslunge, Pneumonie
	oral	7	14	0,5	67	18	0,9	
2. Heider, H. 41 J. ♂	i.v.	11	13	-	-	11	1,1	Stenokardien, passagere Ischämie apikal
	oral	-	-	0,2	91	15	1,1	
3. Heimbach, A. 68 J. ♂	i.v.	7	9	0,6	120	19	1,2	Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom, Aszites
	oral	11	11	0,8	131	14	1,2	
4. Hertrich, F. 57 J. ♂	i.v.	7	9	-	-	18,8	1,2	Alter anteroseptaler Infarkt
	oral	5	7	0,4	90	14	1,3	
5. Liebentruth, G. 41 J. ♂	i.v.	14	20	-	-	16	1,1	Angina pectoris, Stenokardien, Infarzierung im Bereich der Vorderwand
	oral	10	18	0,5	124	17	1,3	
6. Mancik, K. 32 J. ♂	i.v.	8	9	1,0	113	13	1,0	Stenokardien, Myokarditis
	oral	12	12	0,7	108	15	1,1	
7. Milewski, J. 65 J. ♂	i.v.	14	14	0,6	84	23	1,1	KHK, Ca mit Knochenmetastasen
	oral	-	-	0,5	-	16	0,9	
8. Sossinka, H. 61 J. ♂	i.v.	15	25	0,4	160	14	1,0	Z.n. posterolateralem Infarkt, Z.n. Vorderwandinfarkt, rez. Angina pectoris, Diabetes mellitus

Tabelle 1: Leber- und nierengesunde Patienten

Name, Alter, Geschlecht		GOT	GPT	Bili	aP	BUN	Kreat.	Diagnose
9. Amersbach, B. 76 J. ♀	i.v.	44	18	1,8	101	19	0,9	Z.n. Vorderwandinfarkt, essentielle Hypertonie , absolute Arrhythmie, Glaukom
	oral	52	113	0,8	380	19	1,0	
10. Eckstein, K. 59 J. ♂	i.v.	24	52	0,5	-	19	1,1	Alte Hinterwandnarbe, neuer Inneschichtinfarkt, Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie Typ IIa Fredrikson, chron. obstr. Bronchitis, Zervikalsyndrom
	oral	41	48	0,2	123	20	1,2	
11. Leis, J. 55 J. ♂	i.v.	-	45	-	147	16	1,0	alkoholische Kardiomyopathie
	oral	-	-	-	-	-	-	
12. Reichert, R. 50 J. ♀	i.v.	18	25	12,9 5,0	216	7	0,6	Leberzirrhose, Aszites, KHK
	oral	21	15	6,0 2,9	160	11	0,7	
13. Spieker, H. 42 J. ♂	i.v.	37	83	18 16,6	179	8	0,6	Kombiniertes Aortenvitium, rheumat. Genese, Herzwandaneurysma, Hinterwandinfarkt
	oral	33	58	14,1 12,2	180	7	0,7	

Tabelle 2: Patienten mit gestörter Leberfunktion

Name, Alter, Geschlecht		GOT	GPT	Bili	aP	BUN	Kreat.	Diagnose
14. Hombach, G. 67 J. ♂	i.v.	18	2	1,0	171	47	2,2	Urosepsis, Bronchopneumonie
	oral	15	10	1,0	178	52	8,4	Lungenstauung
15. Oestereich, G. 67 J. ♂	i.v.	17	17	17	87	22	1,6	Vorderwandinfarkt, Diabetes mellitus
16. Pfister, M. 64 J. ♀	i.v.	3	6	0,8	164	86	9,0	Sepsis, Nierenversagen,
	oral	6	5	0,5	111	99	8,2	Z.n.Ureterocutaneostomie
17. Popp, G. 77 J. ♂	i.v.	16	16	3,3	133	15	1,5	Perforierte Appendizitis,
	oral	22	33	0,4	287	17	1,3	Stenokardie
18. Reitzner, F. 74 J. ♂	i.v.	10	19	1,3	51	37	1,7	Verdacht auf Herzinfarkt, art.
	oral	14	23	1,1	80	37	1,9	Verschlußerkrankung Stadium III, Zerebralsklerose
19. Rüb, L. 70 J. ♂	i.v.	20	19	0,8	222	137	9,5	Z.n. hämorrhagischer Pankreatitis, Niereninsuffizienz, Schock
	oral	-	-	-	-	-	-	
20. Stegmann, M. 66 J. ♂	i.v.	15	7	-	174	154	7,9	Lungenemphysem, Pneumonie, Schock
	oral	13	9	-	155	155	8,8	

Tabelle 3: Patienten mit gestörter Nierenfunktion

Name, Alter, Geschlecht		GOT	GPT	Bili	aP	BUN	Kreat.	Diagnose
21. Assmann, E. 35 J. ♀	i.v.	32	34	1,6	140	29	1,9	Viruspneumonie, Schock, Äthylismus, Fettleber
	oral	30	15	2,1	-	18	1,7	
22. Bales, W. 53 J. ♂	i.v.	156	48	3,7	194	13	1,3	Leberzirrhose, Coma hepaticum, Schock
	oral	109	38	4,2	161	13	4,4	
23. Brunn, J. 35 J. ♀	i.v.	-	12	-	92	56	2,3	Leberzirrhose, Aszites, Schock, Viruspneumonie
24. Göss, H. 43 J. ♂	i.v.	33	90	8,1 7,9	225	74	3,0	Sepsis, unklarer Genese
	oral	30	66	6,9 6,6	183	99	3,9	
25. Götz, B. 69 J. ♀	i.v.	-	70	-	112	35	1,9	Lungenödem, Myokardinsuffizienz, KHK
26. Reiher, H. 45 J. ♂	i.v.	20	28	0,5	569	137	10,6	Z.n. Nierentransplantation, dialysepflichtige chronische Glomerulonephritis, Perikarditis constr., Aszites
	oral	16	25	-	-	141	-	
27. Schreder, H. 73 J. ♀	i.v.	-	27	-	-	71	3,2	Vorderwandinfarkt
28. Schücker, A. 73 J. ♂	i.v.	126	108	15,4 11,3	198	29	2,3	Magen-Ca, portal dekomp. Leberzirrhose, Harnwegsinfekt, Schock
	oral	102	90	13,8 10,3	174	28	2,3	
29. Singer, G. 47 J. ♂	i.v.	-	70	-	323	19	1,9	Vorderwandinfarkt,

Tabelle 4: Patienten mit gestörter Leber- und Nierenfunktion

2. Pharmakokinetische Daten

In den Tabellen 5 bis 8 sind, unterteilt in die in Kapitel V aufgeführten vier Gruppen, das Verteilungsvolumen $V_{d\ area}$, die Fläche unter der jeweiligen Plasmakonzentrationskurve $AUC_{i.v.}$, die Halbwertszeit $t/_{2_{iv}}$ und die Clearance nach systemischer Verabreichung von Lidocain aufgeführt.

Abbildung 3 zeigt eine typische Plasmakonzentrationskurve eines Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion (Pat. Nr. 5). Die Fläche unter der Kurve, extrapoliert zum Schnittpunkt mit der x-Achse, entspricht der $AUC_{i.v.}$ bzw. AUC_{oral}.

Die Tabellen 9 bis 13 zeigen, wiederum für die vier Patientengruppen, hier jedoch nach oraler Lidocain-Gabe, die gemessene Maximal-Konzentration $C_{max_{oral}}$, den korrespondierenden Zeitraum nach Verabreichung $t_{max_{oral}}$, außerdem die Halbwertszeit $t/_{2oral}$ und die Clearance. Schließlich wird noch die Bioverfügbarkeit F in % der verabreichten Dosis angegeben.

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte der vorhergehenden Tabellen mit Standard Error für die vier Gruppen zusammenfassend dargestellt. Sie ermöglicht den direkten Vergleich der Werte nach oraler und systemischer Lidocain-Gabe sowie der einzelnen Gruppen untereinander.

Tabelle 14 zeigt, wie schon Tab. 5 bis 8, das Verteilungsvolumen $V_{d\ area}$, die Fläche unter der jeweiligen Plasmakonzentrationskurve AUC, die Halbwertszeit $t/_2$ und die Clearance nach systemischer Verabreichung von Lidocain, hier jedoch zusammengestellt für herzinsuffiziente Patienten.
In Tabelle 15 sind für herzinsuffiziente Patienten die entsprechenden pharmakokinetischen Daten wie in Tab. 9 bis 13 nach oraler Applikation zusammengestellt.

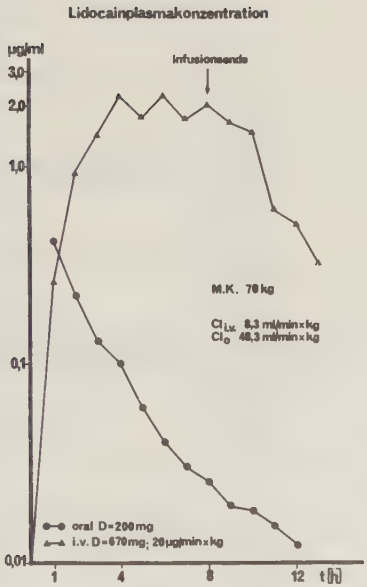

Abbildung 3: Eine typische Plasmakonzentrationskurve eines Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion (Pat. Nr. 5).

Patient	V_d area l	$AUC_{i.v.}$ $\frac{\mu g \times min}{ml}$	$t/2_{i.v.}$ min	$Clearance_{i.v.}$ ml/min
A. M.	88	2164	198	308
H. H.	80	-	-	-
H. A.	62	2795	144	298
H. F.	-	1227	96	544
L. G.	383	920	88	634
M. Kv.	74	1145	154	583
M. J.	286	899	267	742
S. H.	76	1257	96	531

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter nach i.v.-Infusion von 2 g/24 h Lidocain bei leber- und nierengesunden Patienten

Patient	$V_{d\ area}$ l	$AUC_{i.v.}$ $\frac{\mu g \times min}{ml}$	$t/2_{i.v.}$ min	$Clearance_{i.v.}$ ml/min
A. B.	51	2968	126	281
E. K.	138	880	126	758
L. J.	117	785	95	850
R. R.	30	5913	154	136
Sp.H.	96	928	83	808

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter nach i.v.-Infusion von 2 g/24 h Lidocain bei Patienten mit gestörter Leberfunktion

Patient	V_d area l	$AUC_{i.v.}$ $\frac{\mu g \times min}{ml}$	$t/2_{i.v.}$ min	$Clearance_{i.v.}$ ml/min
H. G.	80	1746	151	369
Oe.G.	126	1201	158	555
Pf.M.	96	1099	110	607
P. G.	48	3049	151	219
R. F.	93	2119	104	315
R. L.	122	1515	193	440
St.M.	80	3334	277	200

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter nach i.v.-Infusion von 2 g/24 h Lidocain bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion

Patient	$V_{d\ area}$ l	$AUC_{i.v.}$ $\frac{\mu g \times min}{ml}$	$t/2_{i.v.}$ min	$Clearance_{i.v.}$ ml/min
A. E.	-	3383	-	296
B. W.	62	3855	248	173
B. J.	-	2740	-	365
G. H.	108	1585	178	421
G. B.	188	3229	630	207
R. H.	253	1467	385	455
Sch.H.	-	2381	-	420
Sch.A.	226	1330	277	564
S. G.	105	1474	161	453

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter nach i.v.-Infusion von 2 g/24 h Lidocain bei Patientn mit gestörter Leber- und Nierenfunktion

Patient	$C_{max_{oral}}$ mg/l	$t_{max_{oral}}$ min	$t/2_{oral}$ min	$Clearance_{oral}$ ml/min	F % der Dosis
A. M.	3,76	60	158	801	35
H. H.	1,87	180	126	429	38
H. A.	2,71	15	133	468	15
H. F.	1,64	120	116	541	101
L. G.	0,57	60	116	1663	38
M. Kv.	0,42	60	136	3047	19
M. J.	2,02	480	107	783	95
S. H.	0,84	60	133	2011	26

Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Applikation von 200 mg Lidocain bei leber- und nierengesunden Patienten

Patient	$C_{max_{oral}}$ mg/l	$t_{max_{oral}}$ min	$t/2_{oral}$ min	$Clearance_{oral}$ ml/min	F % der Dosis
A. B.	0,59	60	151	530	64
E. K.	0,56	60	217	1533	50
L. J.	0,45	120	144	1350	63
R. R.	1,22	30	289	235	58
Sp.H.	1.00	60	154	609	133

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Applikation von 200 mg Lidocain bei Patienten mit gestörter Leberfunktion

Patient	$C_{max_{oral}}$ mg/l	$t_{max_{oral}}$ min	$t/_{2_{oral}}$ min	$Clearance_{oral}$ ml/min	F % der Dosis
H. G.	1,11	240	107	550	70
Oe.G.	0,84	60	182	843	66
Pf.M.	0,43	120	169	1342	46
P. G.	0,81	60	178	1339	16
R. F.	2,21	30	122	617	51
R. L.	0,89	120	148	971	45
St.M.	1,01	240	433	170	118

Tabelle 11: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Applikation von 200 mg Lidocain bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion

Patient	$C_{max_{oral}}$ mg/l	$t_{max_{oral}}$ min	$t/2_{oral}$ min	$Clearance_{oral}$ ml/min	F % der Dosis
A. E.	1,52	60	169	519	57
B. W.	3,64	60	433	122	142
B. J.	-	-	-	-	-
G. H.	1,42	60	224	520	81
G. B.	-	-	-	-	-
R. H.	5,21	30	120	937	49
Sch.H.	-	-	-	-	-
Sch.A.	1,00	60	693	252	224
S. G.	0,45	60	204	267	170

Tabelle 12: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Applikation von 200 mg Lidocain bei Patienten mit gestörter Leber- und Nierenfunktion

Patienten-gruppe	$t/_{2\,i.v.}$ min	$Cl_{i.v.}$ ml/min	$V_{d\ area}$ l	$C_{max_{or}}$ mg/l	$t_{max_{or}}$ min	$t/_{2\,or}$ min	Cl_{or} ml/min	F % der Dosis
I n = 8	149 ±25	520 ±62	150 ±49	1,73 ±0,40	129 ±53	130 ± 6	1229 ±330	46 ±12
II n = 5	117 ±13	567 ±149	86 ±20	0,76 ±0,15	66 ±15	191 ±28	851 ±250	73 ±15
III n = 7	178 ±20	387 ±59	92 ±10	1,04 ±0,21	124 ±32	191 ±42	833 ±162	59 ±12
IV n = 9	313 ±71	373 ±42	157 ±31	2,21 ±0,75	55 ± 5	307 ±89	436 ±119	120 ±29

Tabelle 13: Pharmakokinetische Daten (Mittelwerte) von Lidocain nach i.v.-Infusion (linke Hälfte) und nach oraler Applikation (rechte Hälfte)

Name	V_d area l	$AUC_{i.v.}$ $\frac{\mu g \times min}{ml}$	$t/_{2\,i.v.}$ min	$Clearance_{i.v.}$ ml/min
A. M.	88	2164	198	308
A. B.	51	2968	126	281
A. E.	-	3383	-	296
G. H.	108	1585	178	421
G. B.	188	3229	630	207
H. A.	62	2795	144	298
L. J.	117	785	95	850
M. Kv.	74	1145	154	583
P. G.	48	3049	151	219
Pf.M.	96	1099	110	607
R. H.	253	1467	385	455
R. F.	93	2119	204	315
Sch.H.	-	2381	-	420
Sch.A.	226	1330	277	564
S. G.	105	1474	161	453
Sp.H.	96	928	83	808
St.M.	80	3334	277	200
	112 ±16		212 ±36	429 ±48

Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter nach i.v.-Infusion von 2 g/24 h Lidocain bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Name	$C_{max_{oral}}$ mg/l	$t_{max_{oral}}$ min	$t/2_{oral}$ min	$Clearance_{oral}$ ml/min	F % der Dosis
A. M.	3,76	60	158	891	35
A. B.	0,59	60	151	530	64
A. E.	1,52	60	169	519	57
G. H.	1,42	60	224	520	81
G. B.	-	-	-	-	-
H. A.	2,71	15	133	468	15
L. J.	0,45	120	144	1350	63
M. Kv.	0,42	60	136	3047	19
P. G.	0,81	60	178	1339	16
Pf.M.	0,43	120	169	1342	46
R. H.	5,21	30	120	937	49
R. F.	2,21	30	122	617	51
Sch.H.	-	-	-	-	-
Sch.A.	1,00	60	693	252	224
S. G.	0,45	60	204	267	170
Sp.H.	1,00	60	154	609	133
St.M.	1,01	240	433	170	118
	1,53 $\pm$0,36	73 $\pm$14	213 $\pm$40	857 $\pm$187	76 $\pm$16

Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Applikation von 200 mg Lidocain bei Patienten mit Herzinsuffizienz

3. Vergleich und Wertung der vorliegenden Ergebnisse mit Daten aus der Literatur

In der vorliegenden Arbeit wurden pharmakokinetische Daten für Lidocain bei dem durchschnittlichen Patientengut einer internistischen Intensiv-Station gewonnen, nachdem bekannt war, daß bei einem ausgewählten Patientengut häufig erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen wurden.
Vor allen Dingen sollte in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit begleitende Leber- und Nierenfunktionsstörungen einen Einfluß auf die Metabolisierung von Lidocain haben. Aus diesem Grunde wurden die Patienten retrospektiv in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt. Unabhängig von dieser Einteilung fanden sich bei einem Patienten in der Gruppe I eine begleitende Rechtsherzinsuffizienz, bei 2 Patienten der Gruppe II eine begleitende Linksherzinsuffizienz und bei einem eine begleitende Rechts- und Linksherzinsuffizienz. In der Gruppe III hatte ein Patient eine Linksherzinsuffizienz, zwei Patienten eine Rechtsherzinsuffizienz und einer eine Rechts- und Linksherzinsuffizienz. In der Gruppe IV schließlich hatten zwei Patienten eine begleitende Rechtsherzinsuffizienz und ein Patient eine Rechts- und Linksherzinsuffizienz. Alle diese Patienten unterschieden sich nicht signifikant von den übrigen Patienten der jeweiligen Gruppe hinsichtlich der intravenösen und oralen Lidocain-Clearance.

In der Literatur finden sich für leber- und nierengesunde Patienten bzw. Kontrollpersonen folgende Werte für die systemische Clearance von Lidocain: 440 bis 2 029 ml/min nach einer Einzeldosis von 150 bis 300 mg Lidocain bzw. 425 bis 805 ml/min bei einer

Dauer-Infusion von 2 mg/min über ca. 35 Stunden (11), 262 bis 968 ml/min nach einer Einzeldosis von 50 mg bzw. 278 bis 882 ml/min nach einer Einzeldosis von 100 mg (18).

Patienten der Gruppe I in dieser Arbeit können als Normalpersonen angesehen werden und sind somit mit denen aus der Literatur zu vergleichen. In unserer Studie liegen die Werte für die i.v.-Clearance nach 8 Stunden Infusion zwischen 298 und 742 ml/min im Mittel bei 520 ml/min ± 62 (SE) (Tab. 13). Entsprechend liegt die Halbwertszeit zwischen 88 und 267 min im Mittel bei 149 min ± 25 (SE).

Die orale Lidocain-Clearance für Leber- und Nierengesunde war nach unserem Wissen bislang nur in einer Studie Untersuchungsgegenstand (16). PERUCCA et al. fanden folgenden Wert: 2,5 ± 1,2 l/h x kg.

Bei unseren Patienten liegen die Werte für die orale Clearance zwischen 429 und 3 047 ml/min im Mittel bei 1 229 ml/min ± 330 (SE). Die Halbwertszeit liegt entsprechend zwischen 107 und 158 min im Mittel bei 130ml/min ± 6 (SE).

Bezüglich der systemischen Clearance bei leberkranken Patienten finden sich in der Literatur folgende Werte (9):
i.v.-Clearance zwischen 110 und 300 ml/min. In der Gruppe II dieser Studie liegen die Werte für die i.v.-Clearance nach 8 Stunden zwischen 136 und 850 ml/min im Mittel bei 567 ml/min ± 149 (SE). Die Halbwertszeiten liegen entsprechend zwischen 83 und 154 min im Mittel bei 117 min ± 3 (SE).

Bei dem Vergleich mit den Werten für die systemische Clearance von FUCHSHOFEN et al. (9), die im Durchschnitt deutlich unter den hier gefundenen liegen, ist zu berücksichtigen, daß es sich dort ausschließlich um Patienten mit Leberzirrhose handelt, in 8 Fällen mit portaler Dekompensation. In Gruppe II der vorliegenden Arbeit war jedoch in keinem Fall die Leberschädigung so gravierend, daß es zur portalen Dekompensation gekommen war. Trotz signifikant pathologisch veränderter Leberwerte unterschied sich die i.v.-Clearance in Gruppe II nicht signifikant von denjenigen in Gruppe I.

Die Werte für die orale Clearance liegen zwischen 235 und 1 533 ml/min im Mittel bei 851 ml/min ± 250 (SE). Die Halbwertszeit liegt entsprechend zwischen 144 und 289 min im Mittel bei 191 ± 28 (SE). Im Gegensatz zur systemischen Clearance liegen die Werte für die orale Clearance in Gruppe II deutlich niedriger als in Gruppe I, was Ausdruck für eine Verminderung des "first pass" Effekts aufgrund der Leberschädigung ist.

Für Patienten mit pathologisch veränderten Werten für Harnstoff-N und Kreatinin finden sich in der Literatur folgende Werte für Lidocain (3): 716 bis 1 014 ml/min im Mittel bei 837 ml/min ± 126 (SD). Sie unterscheiden sich somit nicht signifikant von denen in Gruppe I. In der vorliegenden Studie liegen die Werte für die systemische Clearance zwischen 200 und 607 ml/min im Mittel bei 387 ml/min ± 59 (SE) und sind damit bereits deutlich niedriger als die Werte in Gruppe I. Die Halbwertszeit liegt zwischen 110 und 277 min im Mittel bei 178 min ± 20 (SE). Besonders auffällig erscheint, daß auch die orale Clearance, obwohl sich in dieser Gruppe nur Patienten mit normalen Leberwerten

finden, gegenüber der Gruppe I bereits deutlich eingeschränkt ist, was dafür spricht, daß es bei diesem Patientengut im Rahmen des Schockgeschehens (Anzahl der Schockpatienten = 2) zu einer Einschränkung der Enzymaktivität in der Leber bereits gekommen ist, obwohl laborchemisch und klinisch kein Anhalt für eine Beteiligung der Leber gegeben ist. Hier liegen die Werte für die orale Clearance zwischen 550 und 1 342 ml/min im Mittel bei 833 ml/min ± 162 (SE). Die Halbwertszeiten liegen entsprechend zwischen 170 und 1 342 min im Mittel bei 191 min ± 42 (SE). Die Werte für MEGX lagen in dieser Gruppe nicht signifikant höher als in den anderen Gruppen.

In Gruppe IV liegen die Werte für die systemische Clearance zwischen 173 und 564 ml/min im Mittel bei 373 ml/min ± 42 (SE). Die Halbwertszeit liegt zwischen 161 und 630 min im Mittel bei 313 min ± 71 (SE). Von den 9 Patienten der Gruppe IV befanden sich 7 im Schock (RR systolisch $\prec$ 80 mm Hg). Diese Patienten unterschieden sich von den übrigen der Gruppe IV weder wesentlich bei der oralen noch bei der i.v.-Clearance. 3 Patienten hatten eine portal dekompensierte Leberzirrhose (Patient Nr. 22, 23, 28), ein Patient hatte einen aufgehobenen "first pass" Effekt (Patient Nr. 22). Die verminderte systemische Clearance dieser Gruppe bei signifikant verlängerter Halbwertszeit ist möglicherweise Ausdruck des veränderten Verteilungsvolumens.

Die Werte für die orale Clearance liegen zwischen 122 und 937 ml/min im Mittel bei 436 ml/min ± 119(SE). Entsprechend liegen die Werte für die Halbwertszeit

zwischen 120 und 693 min im Mittel bei 307 min ± 89 (SE). Die Einschränkung der oralen Clearance dürfte auf den häufig vorausgegangenen Schock bzw. die begleitende präexistente Lebererkrankung (Patient Nr. 21, 22, 23, 28) zurückzuführen sein. Hier muß eine verringerte Enzymaktivität in der Leber vorausgesetzt werden, dadurch ist auch in Gruppe IV der "first pass"Effekt stark reduziert. Weiterhin fällt in Gruppe IV als einziger aller Gruppen eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit auf, was in erster Linie durch die Reduktion der oralen Clearance zu erklären ist.

Beim Vergleich der Werte für orale Clearance und $t/_2$ nach oraler Applikation von Lidocain zwischen herzinsuffizienten und nicht herzinsuffizienten Patienten (Tab. 16) findet sich kein signifikanter Unterschied. Die Mittelwerte für die herzinsuffizienten Patienten orientieren sich nach denen der Gruppe IV, dies wohl deshalb, weil sich die Mehrzahl der Herzinsuffizienten aus dieser Gruppe rekrutiert.

Die beschriebene gaschromatographische Methode mit nitrogen selektivem Detektor wurde von verschiedenen Autoren zur Bestimmung von Lidocain und seiner Metabolite bei tierischem und menschlichem Plasma erfolgreich angewandt (1, 4, 13). Die von uns benutzte Methode ist empfindlich genug, um genaue Plasmakonzentrationen nach unten bis 0,1 mg/l und nach oben linear bis 20 mg/l zu liefern (12).

Gruppe	Herzinsuffiziente		Nicht Herzinsuffiziente	
	$t/_{2\,oral}$ min	Cl_{oral} ml/min	$t/_{2\,oral}$ min	Cl_{oral} ml/min
I	142	1469	120	1085
	± 8	±799	± 5	±317
II	150	830	253	884
	± 3	±261	±36	±694
III	226	867	146	788
	±70	±288	±22	±125
IV	282	499	433	122
	±104	±124	(1 Pat.)	(1 Pat.)

Tabelle 16: Mittelwerte nach oraler Applikation von Lidocain von herzinsuffizienten und nicht herzinsuffizienten Patienten

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 29 Patienten wurde die systemische und orale Lidocain-Clearance gemessen. Die Patienten wurden in 4 Gruppen nach leber- und nierengesunden Patienten (Gruppe I), Patienten mit gestörter Leberfunktion bei normaler Nierenfunktion (Gruppe II), Patienten mit gestörter Nierenfunktion bei normaler Leberfunktion (Gruppe III) und Patienten mit gestörter Leber- und Nierenfunktion unterteilt (Gruppe IV). Lidocain wurde gaschromatographisch mit Dolantin als internem Standard bestimmt. Bei den Ergebnissen war auffallend, daß sich die Patienten der Gruppe I und II hinsichtlich der systemischen Clearance nicht signifikant voneinander unterschieden. Bei Gruppe III und IV fällt eine signifikant eingeschränkte systemische und orale Clearance auf. Gruppe IV hat als einzige eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit.

VII. LITERATUR

1. ADJEPON-YAMOAH, K.K., L.F.PRESCOTT:
Gas-liquid chromatographic estimation of lignocaine, ethylglycylxylidide, glycylxylidide, and 4-hydroxyxylidide in plasma and urine.
J. Pharm. Pharmac. 26 (1974) 889 - 893

2. BOYES, R.N., D.P.SCOTT, P.J.JEBSON, M.J.GODMAN, D.G.JULIAN:
Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure.
Clin. Pharm. Ther. 12 (1970) 105 - 116

3. COLLINSWORTH, K.A., J.M.STRONG, A.J.ATKINSON jr, R.A.WINKLE, F.PERLROTH, D.C.HARRISON:
Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure.
Clin. Pharm. Ther. 18 (1975) 59 - 64

4. De BOER A.G.:
"First Pass" elimination of some high-clearance drugs following rectal administration to humans and rats.
Proefschrift
J.H.Pasmans; B.V.S. Gravenhage (1979)

5. DEGLIN,S.M., J.M.DEGLIN, J.WURTZBACHER, M.LITTON, C.ROLFE, C.McINTIRE:
Rapid serum Lidocaine determination in the coronary care unit.
Jama 244 (1980) 571 - 573

6. Drug treatment
Second Edition: edited by Graeme S. Avery
ADIS PRESS Sydney and New York (1980)

7. FOLLATH,F., R.RITZ, S.VOZEH, M.WENK:
Verbesserte Lidokaindosierung durch Serumkonzentrationsbestimmungen bei Patienten mit Myokardinfarkt.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1981) in press

8. FORTH,W., D.HENSCHLER, W.RUMMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
BI-Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut Mannheim-Wien-Zürich (1975)

9. FUCHSHOFEN,M., W.ZILLY, J.EPPING, E.RICHTER:
Pharmakokinetik von Lidokain nach intravenöser und oraler Applikation bei Patienten mit Leberzirrhose.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84 (1978) 1109 - 1112

10. FUCHSHOFEN, M., H.HEUSLER, B.LUTZ, E.MORA, E.RICHTER:
Orale und intravenöse Clearance von Lidokain bei Ratten mit leichter ANIT-Cholestase und Galaktosaminhepatitis.
Z. Gastroenterol.18 (1980) 436 - 442

11. HARRISON,D.E., P.J.MEFFIN, R.A.WINKLE:
Clinical Pharmakokinetics of Antiarrhythmic Drugs.
Progress in Cardiovascular Diseases, Vol XX No. 3 (1977).

12. HEUSLER,H., H.HANSEN, M.FUCHSHOFEN-RÖCKEL, J.EPPING, E.RICHTER:
Control of plasma concentrations of lidocaine and its metabolites in patients on intensive care by capillary gas chromatography.
In preparation

13. IRGENS, T.R., W.M.HENDERSON, W.H.SHELRER:
GLC analysis of lidocaine in blood using an alkaline flame-ionization detector.
J. Pharm. Sci. 65 (1976) 608 - 609

14. LeLORIER,J., D.GRENNON, Y.LATOUR, G.CAILLI, G.DUMONT, A.BROSSEAU and A.SOLIGNAC:
Pharmacokinetics of lidocaine after prolonged intravenous infusions in uncomplicated myocardial infarction.
Ann. Int. Med. 87 (1977) 700 - 702

15. OCHS,H.R., G.CARSTENS, D.J.GREENBLATT:
Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol.
New Engl. J. Med. 303 (1980) 373 - 377

16. PERUCCA,E., A.HEDGES, K.A.MAKKI, A.RICHENS:
A comparative study of antipyrine and lignocaine disposition in normal subjects and in patients treated with enzyme-inducing drugs.
Br. J. clin. Pharmac. 10 (1980) 491 - 497

17. PESSAYRE,D., D.LEBREC, V.DESCATOIRE, M.PEIGNOUX, J.P.BENHAMOU:
Mechanism for reduced drug clearance in patients with cirrhosis.
Gastroenterology, 74 (1978) 566 - 571

18. ROWLAND,M., P.D.THOMSON, A.GUICHARD, K.L.MELMON:
Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects.
Ann. N.Y. Acad.Sci, 179 (1971) 338 - 398

19. STENSON,R.E., R.T.CONSTANTINO, D.C.HARRISON:
Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of Lidocaine in man.
Circulation 43 (1971) 205 - 211

20. THOMSON,P.D., K.L.MELMON, J.A.RICHARDSON, K.COHN, W.STEINBRUNN, R.CUDIHEE, M.ROWLAND:
Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans.
Ann. Int. Med. 78 (1973) 499 - 508

21. ZITO,R.A., P.R.REID:
Lidocaine kinetics predicted by indocyanine green clearance.
New Engl. J. Med. 298 (1978) 1160 - 1163

Herrn Professor Dr. med. Kurt Kochsiek danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in der MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK, Würzburg, und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr. med. E. Richter gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und für die Hilfeleistung bei der Bearbeitung.

Frau Dr. med. M. Fuchshofen-Röckel danke ich herzlich für die großzügige und freundliche Hilfe bei der Interpretation und Darstellung der Befunde.

Herrn Dr. rer. nat. H. Heusler gilt mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Lidocainbestimmung.

Nicht zuletzt möchte ich Frl. U. Müller und Frl. R. Sauer für die hervorragende technische Assistenz danken.

Lebenslauf

Name	M a y
Vorname	Eberhard
Geburtstag	8. Dezember 1950
Geburtsort	Essen
Eltern	Kurt M a y Margrit M a y , geb. Braß
Tag der Heirat	30. Dezember 1977
Ort der Heirat	Essen
Geburt unseres Sohnes Christian	10.6.1978
Schulbildung	
Volksschule	1957 - 1961 Gerswida-Schule, Essen
Gymnasium	1961 - 1970 Staatl. humanistisches Burggymnasium, Essen
Jurastudium	WS 1970/71 - SS 1975
Beginn des Medizinstudiums	WS 1975/76 RWTH Aachen
Physikum	27. August 1976
1. Abschnitt der ärztl. Prüfung	26. August 1977
2. Abschnitt der ärztl. Prüfung	21. August 1979
3. Abschnitt der ärztl. Prüfung	7./16. Oktober 1980
Approbation	20. Oktober 1980
Anstellung in der Chirurgischen Univ.-Klinik Würzburg	1. Januar 1981

Eberhard May